

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1919-1920. — N 336

Purpura Hémorragique Chronique

TRAITÉ ET GUÉRI PAR LA
SÉROTHÉRAPIE FAMILIALE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 juillet 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HENRI BREYSSE

Né le 8 janvier 1894, à Le Teil (Ardèche)



VILLEFRANCHE

IMPRIMERIE DU Réveil du Beaujolais

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

—
1920

PURPURA HÉMORRAGIQUE CHRONIQUE

Traité et guéri par la

SÉROTHÉRAPIE FAMILIALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Purpura Hémorragique Chronique

TRAITÉ ET GUÉRI PAR LA
SÉROTHÉRAPIE FAMILIALE



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 juillet 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HENRI BREYSSE

Né le 8 janvier 1894, à Le Teil (Ardèche)



VILLEFRANCHE

IMPRIMERIE DU Réveil du Beaujolais

9 et 9 bis, rue Pierre-Morin

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
LEPINE. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BÉRARD,
Clinique des maladies nerveuses et mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LEPINE (J)
Chimie biologique	WEILL
Chimie organique et toxicologie	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie	MOREL.
Anatomie générale et Histologie	MOREAU.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne	LATARJET.
Pathologie et Thérapeutique générales	POLICARD.
Anatomie pathologique	DOYON.
Médecine opératoire	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	MOURICAND.
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène	X.
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ÉTIENNE MARTIN.
	COURMONT (P.)
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	MM. LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL, <i>agrégés</i>
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, —
Accouchements	COMMANDEUR, —
Embryologie	X. —
Anatomie topographique	PATEL, —
Botanique	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale	VILLARD. —
Clinique infantile	X. —
Déontologie et médecine professionnelle.	X. —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	LERICHE.	SAVY.	BONNAMOUR, chargé des
COMMANDEUR.	THÉVENOT Léon.	FROMENT.	fonctions.
NEVEU-LEMAIRE	TAVERNIER.	THÉVENOT Luc.	SARVONAT id.
LAROYENNE.	CADE.	PIERY.	FAVRE id.
VORON.	GUILLEMARD.	COTTE	GRAVIER id.
NOGIER.	GARIN.	DUROUX	ROUBIER id.
BRETIN.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, président ; ARLOING, assesseur ;
MM. SAVY et SARVONAT, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

*Docteur en Médecine
Pharmacien de 1^{re} Classe*

A MES PARENTS

A MES AMIS

Nous sommes heureux d'exprimer ici notre
très vive gratitude à

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PIC

*Professeur de thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

qui veut bien nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUBIER

*Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux*

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et
nous a guidé au cours de la rédaction, de ses
précieux conseils.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ

CHAPITRE I

LA SEROTHERAPIE ET L'OPOTHERAPIE HEMATIQUE DANS LE TRAITEMENT DES GRANDS SYNDROMES HEMORRAGIQUES.

En dehors des hémorragies qui relèvent d'un traumatisme, d'une ulcération vasculaire, de phénomènes congestifs ou inflammatoires d'ordre médical, il est fréquent de rencontrer dans la pratique des hémorragies qui ne semblent pas, au premier abord, liées à une lésion locale.

Elles apparaissent, pour ainsi dire, spontanément, ou sont provoquées par des causes de minime importance. Elles sont tenaces, ne guérissent pas, ou guérissent mal par les traitements habituels. Si on analyse leurs caractères, les circonstances dans lesquelles elles se produisent, on se rend compte qu'elles peuvent être considérées comme liées à un trouble humoral général, à une modification de la crase sanguine : d'où le nom d'hémorragie dyscrassiques qui leur a été donné.

De telles hémorragies s'observent dans l'hémophilie familiale ou sporadique, dans certaines variétés de purpura ; elle sont aussi parfois le fait de certains syndrômes

hémorragipares, tantôt d'origine infectieuse ou toxique, tantôt de nature mal déterminée.

Ces hémorragies dyscrasiques méritent une attention particulière, parce qu'elles nécessitent un traitement approprié : pour l'établir, on devra tenir compte de l'état humoral qui les détermine, et des causes de ces modifications humorales. Pour beaucoup d'entr'elles, celles-ci résident dans une modification de la coagulabilité du sang ; aussi s'est-on adressé, pour les combattre, à la médication dite coagulante.

Nombreux sont les agents thérapeutiques qui ont pu être utilisés pour augmenter la coagulabilité sanguine. On peut les diviser en :

Agents physiques. La chaleur, le froid, l'électricité sont des hémostatiques certains. Mais ce sont là surtout des médications locales.

Agents médicamenteux. Les eaux coagulantes, dont l'eau de Rabel est le type (solution alcoolique au quart d'acide sulfurique), après une période de vogue, sont aujourd'hui à peu près abandonnées. Le perchlorure de fer devient chaque jour d'un emploi plus restreint, par suite de sa redoutable causticité. Les sels de chaux sont indispensables à la coagulation du sang (Arthus et Pagès) ; le lactate et surtout le chlorure de calcium sont de prescription courante, mais leur action n'est pas aussi solidement établie que leur emploi. On s'est adressé à divers sels de soude : sulfate, chlorure en ingestion ou injection, nucléinate en injections intra-musculaires, qui ont donné des résultats variables.

La gélatine a été depuis longtemps préconisée. Elle fut bien étudiée physiologiquement par Dastre et Floresco.

Carnot (1896) en a approfondi l'action thérapeutique. Excellent hémostatique local, elle est, quoique avec moins de précision et d'activité, un bon hémostatique général, d'efficacité pourtant minime dans les troubles permanents de la coagulation sanguine.

Plus récemment Nolf et Herry ont préconisé la propeptone de Witte : les indications en sont très générales; elle a rendu de grands services. Mais il s'agit d'un produit mal défini, souvent préparé dans des conditions défectueuses, dont on évite en partie les accidents toxiques ou anaphylactiques, en l'administrant par voie sous-cutanée, quelquefois rectale.

Agents physiologiques. — Nous pouvons les classer en deux groupes :

1° L'opothérapie viscérale, extraits de foie, de thyroïde, d'hypophyse et d'organes divers, tels que rate, ganglions, ovaire, etc...

2° La sérothérapie et l'opothérapie hématique, dont nous nous occuperons plus spécialement dans ce travail.

*
* *

L'opothérapie hématique se trouve déjà préconisée dans les plus anciennes pharmacopées. Beaucoup de médecins, en présence d'hémorragies abondantes et répétées, ont injecté aux malades du sang ou du sérum, pensant fournir à l'organisme les éléments qui lui manquaient pour que la coagulation du sang fut normale. Par une conception simpliste, mais en partie exacte, l'usage du sang des animaux fut d'abord recommandé, en applications directes, ou par ingestion. Puis voici que, depuis quelques années,

on assiste à un véritable renouveau de cette médication.

Les travaux de Fry, en 1898, ceux de P.-E. Weil (1905), et les efforts persévérant de cet auteur l'ont fait entrer dans la pratique courante.

A) OPOTHÉRAPIE HÉMATIQUE ET SÉROTHÉRAPIE ANIMALES.

a) *Sérum frais d'animal.* — Ce sérum agit sur la coagulation par le fibrin-ferment qu'il contient; riche en thrombozyme et thrombogène (Nolf), il est capable de produire la coagulation de liquides contenant du fibrinogène, mais dépourvus de ferments. L'addition de sérum frais peut faire coaguler le sang hirudinique ou rendu incoagulable par addition de peptones.

Ce sérum doit être frais, car au bout de quinze jours, il perd ses propriétés coagulantes; on emploie celui de cheval ou de lapin. A défaut, le sérum antidiphthérique ou antitétanique.

Il s'administre localement en applications sur la plaie qui saigne; quelquefois par voie buccale, en ingestion; le plus souvent on l'injecte dans les veines ou le tissu cellulaire sous-cutané, à la dose de 10 à 20 centimètres cubes.

b) *Sérum à propriétés activantes renforcées.* — Le sérum de certains animaux, tels que le mouton ou le lapin aurait des propriétés coagulantes plus marquées que celui du cheval (Carnot). Il a, d'autre part, été possible d'exalter l'activité du sérum vis-à-vis de la coagulation; le sérum des animaux saignés en série serait particulièrement riche en substances de la coagulation (Carnot et Mlle Deflandre).

B) OPOTHÉRAPIE HÉMATIQUE ET SÉROTHÉRAPIE HUMAINES.

a) *Transfusion.* — D'origine très ancienne, la transfusion sanguine apparut comme un remède merveilleux, contre les hémorragies graves; la vogue dont elle jouissait fut de courte durée, et des accidents graves, la firent rapidement rejeter dans l'oubli.

Naguère remise à l'ordre du jour, perfectionnée et simplifiée par les travaux de Hédon, Jeanbreau, etc..., cette méthode est devenue aujourd'hui, suivant l'expression de Rosenthal « opération de petite chirurgie. » Indiquée dans le traitement des hémorragies graves de toutes origines, des affections du sang ou des organes hématopoïétiques (chlorose, anémie, hémoglobinurie paroxystique, leucémie, intoxications oxycarbonées, hémophilie, etc...), d'une série de maladies infectieuses telles que grippe, dysenterie bacillaire, fièvres typhoïdes, etc..., on lui doit de nombreux et remarquables succès thérapeutiques.

Malgré les accidents auxquels elle peut donner naissance, en partie évitables et souvent exagérés, c'est, dans bien des cas, une médication d'utilité incontestable.

b) *Injectons sous-cutanées ou intra-musculaires de sang pur.* — Ces injections ont été récemment essayées dans quelques affections hémorragiques.

HOWARD rapporte l'observation d'un malade atteint d'une forme grave de purpura hémorragique traité par des injections sous-cutanées de sang pur : l'affection durait depuis trois semaines, et toutes les médications mises en œuvre avaient échoué.

Sur un sujet sain, on préleva 28 centimètres cubes de sang, qui furent injectés immédiatement dans le tissu cellulaire sous-cutané du malade. Les hémorragies cessèrent pendant 24 heures. Le deuxième jour, on injecta à nouveau 55 centimètres cubes de sang qui eurent la même action bienfaisante. Les quatrième et sixième jours, on injecta 80 et 90 centimètres cubes de sang.

Depuis lors, trois mois se sont écoulés ; le malade a gagné 30 livres, peut sortir, mais n'a encore pu reprendre son travail.

EMSHEINER cite le cas d'un enfant de 6 ans, atteint de maladie de Werlhoff, chez lequel le traitement habituel était resté sans résultat. On fit une injection intra-musculaire de sang complet : 20 centimètres cubes prélevés dans une veine furent injectés de suite. 16 heures après, on notait une grosse amélioration : les hématuries, les hémorragies cutanées et muqueuses cessèrent. La guérison était obtenue.

Dans le purpura, il y a diminution du nombre des hémotoblastes, ce qui explique l'efficacité immédiate de la transfusion, et des injections intra-musculaires de sang complet. Ce dernier procédé est particulièrement simple et inoffensif ; on peut y avoir recours dans les cas d'hémophilie, et toutes les hémorragies.

PETERSON publie les résultats de la transfusion et des injections intra-musculaires de sang chez 27 malades atteints d'affections hémorragiques, et d'anémies graves post-hémorragiques. Notamment chez 6 hémophiles, il eut 6 succès, et dans 8 cas de purpuras hémorragiques 6 fois les résultats furent satisfaisants.

c) Injections de sang défibriné ou de sérum humain. —

Au lieu d'injecter le sang total, on a pu injecter seulement du sang défibriné ou du sérum d'homme.

WELCH a eu recours aux injections sous-cutanées de sérum humain normal dans le traitement de l'hémophilie du nouveau-né.

Sur 12 bébés ainsi soignés, tous guérissent. L'auteur recommande de commencer par 10 centimètres cubes au moins, dose à répéter 3 fois par jour si les hémorragies sont modérées ; il indique de ne pas hésiter à augmenter la dose dans les cas graves.

LESPINASSE a soigné des hémorragies de nouveau-nés par la transfusion directe du sang.

Sur 14 observations publiées, la guérison fut obtenue 12 fois.

JOHN a traité par des injections de sérum ou de sang défibriné de sujets normaux, 6 malades atteints de diathèse hémorragipare ou d'anémie pernicieuse : tous ont guéri.

Deux observations surtout sont intéressantes : l'une a trait à un rhumatisme infectieux avec purpura hémorragique, et hémorragies profondes ; l'autre concerne un cas d'anémie pernicieuse. Dans cette dernière, sous l'influence des injections, les globules rouges passèrent en quelques semaines de 600.000 à 2.500.000.

Ces injections agiraient en complétant la thrombase qui fait défaut dans les états hémophiliques ou infectieux ; la présence de globules rouges étrangers exciterait également l'activité de la moelle osseuse dans les états anémiques.

d) Sérothérapie maternelle ou familiale. — Tous les auteurs précédents injectaient du sang de n'importe quel

sujet sain. Mais cette manière d'agir peut provoquer des accidents graves, tenant à l'incompatibilité du sang du donneur et du receveur, que les phénomènes d'hémolyse ou d'agglutination soient ou non en cause; c'est là du reste une discussion que nous ne voulons pas aborder ici.

On peut supposer que ces accidents seraient évités si on a recours à la transfusion ou à la sérothérapie familiales : elles permettent de ne pas se préoccuper des groupes sanguins.

J. CHALIER a récemment préconisé la sérothérapie maternelle (1918). Il s'agissait d'une hémophilie chez un jeune homme de 18 ans, non seulement rebelle à toute thérapeutique, y compris les injections de peptone de Witte, mais encore exceptionnellement grave en raison de son caractère progressif, de l'abondance et de la répétition des hémorragies entraînant un état d'anémie prononcée. La mère du jeune homme consentit à donner toutes les trois semaines, soixante à quatre-vingts centimètres cubes de sang, dont le sérum était injecté dans les veines de son enfant. En huit mois, onze injections intra-veineuses de 25 à 40 centimètres cubes chacune de sérum maternel furent pratiquées; les résultats obtenus nettement favorables : les arthropathies s'espacèrent; il n'eut plus de poussées fluxionnaires; l'appétit et les forces du malade revinrent, l'insomnie et l'anémie disparurent ; le malade qui depuis fort longtemps passait toutes ses journées au lit, put enfin sortir sans appui.

e) *Autosérothérapie.* — MM. LECLERC et J. CHALIER, en 1912, ont tenté l'autosérothérapie chez un jeune malade de 17 ans. Deux de ses frères étaient morts d'accidents

hémorragiques; lui-même présentait depuis l'enfance de nombreuses manifestations hémophiliques : pertes de sang abondantes à la moindre coupure, poussées rhumatismales fréquentes rebelles à toute médication, arthropathies aux genoux et aux poignets. A la suite d'une intervention chirurgicale indiquée par un volumineux hématome du genou, se produisirent des hémorragies en nappe dont on ne vint que péniblement à bout après trois jours. Un beau matin, le malade se réveilla, porteur d'un volumineux hématome qui infiltrait tout le plancher de la bouche et de la région sus-hyoïdienne. Des taches ecchymotiques survenaient à l'occasion de percussions légères des tissus. La médication par le chlorure de calcium, et le sérum antidiphthérique ne procurèrent pas d'amélioration notable.

Se basant sur les faits avancés par Morawitz et Lossen pour qui le sérum d'un hémophile est plus actif sur les solutions de fibrinogène que le sérum normal, MM. Leclerc et Chalié songèrent à injecter à leur malade, son propre sérum.

Vis-à-vis de plusieurs échantillons de sang normal ou pathologique, ce sérum n'avait aucune action anticoagulante. Mais, fait intéressant, l'adjonction à 10 centimètres cubes de sang veineux de l'hémophile, de 1 centimètre cube de son sérum, en hâtait la coagulation; *in vitro*, le sérum de l'hémophile favorisait donc la coagulation de son sang.

On pouvait alors s'autoriser à faire un essai d'autosémothérapie.

Trois injections intra-veineuses furent pratiquées à sept jours d'intervalle chacune, et les quantités de sérum injecté furent respectivement 15, 10 et 12 centimètres cubes.

Mais, le succès thérapeutique que permettaient d'espé-

rer les constatations in vitro ne s'est pas réalisé. Six jours après l'injection, non seulement le vice de coagulation du sang du malade persistait, mais la coagulation plasmatique et la sédimentation s'effectuaient dans les mêmes délais et de la même manière défectueuse qu'auparavant.

Ces essais d'autosérothérapie ont donc échoué.

*
* *

On voit ainsi, que dans beaucoup de cas, l'opothérapie ou sérothérapie humaine ont donné des résultats nettement supérieurs à ceux fournis par des injections de sérum d'animal.

Notre intention n'est nullement, dans ce travail, de faire une revue critique détaillée de ces divers moyens thérapeutiques.

Nous voulons seulement apporter au débat l'observation d'une malade longuement suivie par nous dans le service du Docteur Roubier, à l'hôpital Saint-Pothin.

Il s'agissait d'un cas de purpura hémorragique chronique, dans lequel les divers traitements hémostatiques avaient échoué, et qui ne fut amélioré qu'après des injections intraveineuses de sérum de la sœur de la malade.

CHAPITRE II

OBSERVATION

Due à l'obligeance, de M. le Professeur agrégé ROUBIER

M... Astéria, 30 ans.

La malade entre à l'hôpital le 20 novembre 1919, pour d'abondantes hémorragies, nasales et vaginales.

Père et mère morts d'affections inconnues. Un frère et une sœur bien portants. Mariée, son mari tué à la guerre, n'a pas eu d'enfants, ni de fausses couches.

Vers l'âge de 10 ou 11 ans, épistaxis quotidiennes. Elle fut réglée à 11 ans et demi, très régulièrement depuis. Bonne santé habituelle. L'hiver dernier cependant, la malade eut la grippe et fut obligée de garder le lit une quinzaine de jours.

Les hémorragies actuelles ont débuté il y a six jours ; les règles survenues à leur époque furent plus abondantes ; depuis deux jours, apparition d'épistaxis à répétition.

21 novembre. — Le lendemain de son arrivée, les épistaxis persistent abondantes ; les métrorragies qui ne s'étaient du reste pas arrêtées complètement, réapparaissent.

Il s'agit d'une malade dont les muqueuses sont assez décolorées ; au niveau des membres inférieurs on note la présence de larges ecchymoses violettes, ou plus anciennes jaunes ou vertes et des taches purpuriques ; aux bras, quelques ecchymoses ; des hémorragies sous-muqueuses sur la luvette, une aussi à la face interne des joues ; une tache sur la conjonctive gauche. Pas de température.

Le premier bruit du cœur est un peu trainant, et dans la région méso-cardiaque s'entend un petit souffle systolique inconstant.

On ne constate pas de symptômes viscéraux : la rate n'est pas perçue, le foie n'est pas hypertrophié.

L'examen hématologique montre que la coagulation se fait dans les délais normaux, mais après 24 heures la rétraction du caillot est incomplète, le sérum a mal exsudé.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

On prescrit en potion quotidienne, 4 gr. de chlorure de calcium, à continuer.

22 novembre. — Injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval ; cette injection est renouvelée à la même dose les 23 et 24 novembre ; et à la dose de 10 centimètres cubes seulement les 25 et 30 novembre.

1^{er} décembre. — La malade a été soignée pendant quelques jours sans amélioration nette. Les hémorragies vaginales et nasales ont légèrement diminué, mais persistent néanmoins. Au niveau des points d'injection, on note l'apparition d'une petite poussée d'urticaire. Depuis le traitement sérique, aucune tache ecchymotique nouvelle ne s'est formée.

La malade est très pâle, et ses muqueuses sont fortement décolorées. Au niveau du cœur, on perçoit toujours un souffle anémique. La température, subfébrile, oscille entre 38° et 38°5.

On maintient la médication au chlorure de calcium, et on commence un traitement des injections de 10 centimètres cubes d'une solution de peptone à 5 %. stérilisée à 120°.

5 décembre. — La malade a déjà eu trois injections sous-cutanées de peptone, faites à la cuisse, à deux jours d'intervalle. Ces injections ont élevé la température qui atteint le soir 39°6, puis 39°4.

Depuis le début du traitement, les épistaxis n'ont pas reparu. Il existe un léger suintement vaginal. Pas de taches sous-cutanées nouvelles.

La malade est d'une pâleur cireuse, et ses muqueuses sont à peu près exsangues. Un souffle systolique anémique est perçu le long du bord gauche du sternum. Bruit veineux continu, à renforcement systolique sur le trajet des jugulaires. Souffles oculaire et mentonnier très nets.

13 décembre. — Le chlorure de calcium est supprimé depuis le 7.

La malade a eu 6 injections de peptone. La température se maintient entre 37 et 38. Ce matin, petit suintement vaginal avec caillot. Pas d'épistaxis. Les taches ecchymotiques ont disparu. Le teint de la malade est un peu plus coloré. Les souffles anémiques du cœur et des jugulaires existent toujours ; le souffle oculaire ne s'entend plus.

20 décembre. — Les hémorragies vaginales ont réapparu, abondantes et continues. Les 15 et 17 on avait fait deux nouvelles injections de peptone.

Très faible actuellement, la malade peut à peine se bouger, et vomit fréquemment. L'anémie est extrême, les bruits veineux des jugulaires, les souffles oculaires et mentonnier sont très intenses.

Le 19 et le 20 on fait deux injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes chacune d'hémostyl.

Une numération globulaire donne le chiffre de 1.200.000 globules rouge par millimètre cube.

23 décembre. — On a commencé, il y a deux jours, un nouveau

traitement par des injections sous-cutanées d'une solution à 5 % de propeptone de Witte.

Il semble que les hémorragies vaginales soient un peu moins abondantes. L'anémie est toujours extrême ; les souffles veineux persistent. Les taches purpuriques anciennes ont rétrogradé complètement, et aucune nouvelle ne s'est formée. Les vomissements sont moins nombreux, et la malade est plus éveillée.

Les injections de propeptone sont poursuivies à la dose de 10 centimètres cubes les 23, 27, 29 et 31 décembre, 3, 5, 7 et 9 janvier 1920.

10 janvier. — La malade a reçu neuf injections de propeptone. Les hémorragies, peut-être moins nombreuses depuis le début du traitement persistent cependant. Ce matin même a eu lieu une hémorragie vaginale assez abondante. La température se maintient constamment entre 38° et 39°. Ces derniers jours, vomissements bilieux le matin ; la malade se plaint de toux.

L'examen pulmonaire ne révèle qu'un peu de bronchite. Les souffles veineux et cardiaques sont perçus avec la même intensité.

On injecte 200 centimètres cubes de sérum artificiel adrénaliné.

La numération globulaire n'indique que 800.000 globules rouges par millimètre cube.

Le 13 janvier, on renouvelle l'injection de sérum adrénaliné, à la dose de 300 centimètres cubes.

Malgré ces médications variées et intensives, l'état de la malade ne s'améliore pas : les hémorragies continuent, et l'anémie augmente. On décide d'avoir recours à un traitement par la sérothérapie familiale.

19 janvier. — On fait à la malade une première injection intra-veineuse de 10 centimètres cubes du sérum de sa sœur.

A partir de cette date, et jusqu'au 10 février, on prescrit un lavement quotidien de 500 centimètres cubes de sérum artificiel, avec un milligramme d'adrénaline.

22 janvier. — Les hémorragies ont complètement disparu. La malade est très pâle ; les souffles persistent ; le pouls est petit et rapide. Elle tousse souvent et présente des vomissements continuels.

25 janvier. — Un examen de sang sur lames sèches, colorées à l'hématéine-éosine, montre des globules rouges très déformés, inégaux, parmi lesquels se trouvent quelques globules nucléés.

La formule hémoleucocytaire est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.....	49
+ éosinophiles	3
Lymphocytes	5
Mononucléaires grands	18
— moyens	21
— intermédiaires	4

29 janvier. — On a injecté à la malade 10 centimètres cubes du sérum de sa sœur, le 23 janvier, et 8 centimètres cubes le 27.

Après ces trois injections, il semble qu'il y ait amélioration : la malade plus éveillée, vomit beaucoup moins. Une petite toux sèche persiste, mais sans signe à l'auscultation. Les souffles anémiques s'entendent encore. Momentanément, les hémorragies sont arrêtées.

On continue les injections intra-veineuses du sérum de la sœur :

20 centimètres cubes le 31 janvier.

14 centimètres cubes le 2 février.

8 février. — Toutes les injections précédentes ont été faites sans incidents.

Une nouvelle injection de 15 centimètres cubes de sérum est pratiquée sans réaction immédiate. Une demie-heure après, la malade eut un grand frisson ; elle claquait des dents, et la température atteignait $39^{\circ}4$; le frisson s'est prolongé pendant plus d'une heure. A la suite, la malade a vomi son repas qui avait été rapide et copieux ; elle a présenté des sueurs abondantes.

Le lendemain matin, elle était revenue à son état habituel, après un autre vomissement survenu pendant la nuit. Le souffle oculaire ne s'entend presque plus. La toux, quinteuse, persiste.

Le poids de la malade est de 54 kilos.

La numération globulaire accuse 1.550.000 globules rouges par millimètre cube.

20 février. — On constate une amélioration assez nette. La malade, dont le poids est de 47 kilos, a bien perdu 7 kilos en quatorze jours, mais cela tient à la disparition de l'œdème qui existait auparavant. Sans soutien, elle peut se tenir droite par ses propres moyens. La température se maintient aux environs de 38° . On constate des signes de bronchite diffuse.

Le souffle oculaire ne s'entend plus. On perçoit encore un léger bruit veineux jugulaire, et un petit souffle systolique cardiaque, à gauche du sternum ; quelques vomissements de temps à autre. Les hémorragies ont complètement cessé.

On fait ingérer à la malade 40 centimètres cubes par jour, jusqu'au 13 mars, de sirop d'hémoglobine.

21 février. — L'examen radioscopique est négatif.

25 février. — On constate une amélioration réelle de la malade. Le souffle oculaire n'a pas reparu ; le souffle cardiaque est moins nettement perçu.

Poids : 49 kilos.

13 mars. — L'état de la malade devient progressivement meilleur. Elle reprend des forces, et les joues se recolorent.

Poids : 50 kilos 500.

La numération globulaire accuse 2.400.000 globules rouges.

La toux a disparu. Le souffle anémique à gauche du sternum, et le bruit veineux jugulaire persistent néanmoins.

17 mars. — Un examen de sang sur lames, montre que les globules rouges sont un peu inégaux, quelques-uns sont encore

déformés ; il n'en existe plus de nucléés.

La formule hémoleucocytaire s'établit ainsi :

Polynucléaires neutrophiles	39
— éosinophiles	4
Lymphocytes	19
Mononucléaires grands	5
— moyens	28
— intermédiaires	5

29 mars. — La malade, très améliorée, demande sa sortie. Elle a repris ses forces ; a engraisé. Son poids est de 53 kilos 500.

Les joues sont colorées, les muqueuses rosées. L'état général est satisfaisant.

Un examen du sang montre que les globules rouges ne sont plus déformés ; leur numération permet d'évaluer leur nombre à 4.200.000 par millimètre cube. La coagulation s'effectue au bout de cinq minutes. Après 24 heures, la rétraction du caillot existe, mais le sérum a mal exsudé, et présente une teinte rosée, comme si le caillot s'était légèrement redissout.

La formule hémoleucocytaire est ainsi établie :

Polynucléaires neutrophiles	38
— éosinophiles	2
Lymphocytes	34
Mononucléaires grands	2
— moyens	20
— intermédiaires	4

Dans les premiers jours d'avril, la malade est venue nous rendre visite à l'hôpital. Elle continue à très bien se porter ; a bon appétit, digère bien et se sent forte. Les règles sont réapparues normales, régulières, ont duré trois jours sans être trop abondantes. Aucune hémorragie ne s'est reproduite.

En présence de ce résultat, maintenu sans traitement, plus d'un mois après la sortie de la malade, nous pouvons considérer sa guérison comme définitive.

CHAPITRE III

RÉFLEXIONS CLINIQUES

La malade qui fait l'objet de l'observation ci-dessus, âgée de 30 ans, ne présentait dans ses antécédents aucune particularité digne de remarque.

Elle vint à l'hôpital pour des hémorragies abondantes et répétées, qui consistaient surtout en épistaxis et en métrorragies. Elle présentait en outre de nombreuses taches purpuriques au niveau des membres inférieurs surtout, qui consistaient beaucoup plus en grandes ecchymoses qu'en pétéchies. La température était sensiblement normale, et l'examen cardio-pulmonaire négatif.

Malgré les nombreux traitements qui furent administrés, les hémorragies persistèrent aussi abondantes, et il s'installa un état anémique très prononcé : décoloration marquée des téguments et des muqueuses, altération grave de l'état général du sujet, souffles cardiaques et veineux ; l'examen du sang révéla une déglobulisation extrême.

A ce moment, l'aspect extérieur de la malade aurait pu faire porter le diagnostic d'anémie pernicieuse ; Plehn a pu décrire une forme spéciale d'anémie pernicieuse s'ac-

compagnant d'hémorragies abondantes et d'un état scorbutique.

Mais il est à remarquer que chez notre malade, le syndrome d'anémie extrême s'installa progressivement, au fur et à mesure que les hémorragies se répétèrent, et s'atténua lorsqu'elles disparurent. Il ne s'agissait donc point d'une anémie pernicieuse primitive, mais bien d'une anémie grave post-hémorragique.

Les caractères hématologiques n'étaient d'ailleurs pas ceux de la maladie de Biermer ; il existait une réaction normoblastique, témoignant de l'activité de la moelle osseuse ; mais le mégalo-blaste qu'il est habituel de constater dans l'anémie type Biermer faisait défaut.

On sait que les hémorragies abondantes et répétées s'observent fréquemment dans les leucémies, dans les affections hépatiques, et dans certaines néphrites. L'examen complet de la malade permettait d'éliminer ces diverses causes, et le diagnostic ne pouvait hésiter qu'entre deux affections : l'hémophilie et le purpura chronique hémorragique.

A coup sûr, il ne pouvait s'agir d'hémophilie familiale : rien dans les antécédents de la malade ne permettait d'y penser.

Avait-on affaire à une hémophilie acquise, ou sporadique ?

« Des causes mal connues et vraisemblablement très diverses, des caractères hématologiques très variés, affectant avec les autres grands syndromes hématologiques des rapports toujours plus nombreux, des caractères cliniques très proches des purpuras et parfois des anémies », telles sont les caractéristiques du groupe de faits provisoire-

ment désignés sous le nom d'hémophilie acquise, ou mieux d'états hémophiliques acquis (Gutmann).

Il est certain que beaucoup d'observations publiées sous ce nom d'hémophilie acquise, doivent plutôt entrer dans le groupe des purpura chroniques.

Comment établir le diagnostic entre les états hémophiliques et les états purpuriques ?

Cliniquement, dans l'hémophilie, les hémorragies sont plutôt provoquées par des causes minimes. Dans le purpura, elles sont surtout spontanées.

Histologiquement, dans l'hémophilie il existe un retard assez accusé de la coagulation du sang, qui ne se fait souvent qu'au bout de plusieurs jours (P.-E. Weil). Dans le purpura, la coagulation sanguine se fait dans les délais normaux, mais il existe surtout de l'irrétectibilité du caillot, et une diminution du nombre des hémato blasts ; il faut y ajouter dans quelques cas, l'apparition de globules rouges à noyaux et de myélocytes (Lenoble).

Mais à vrai dire, il est un certain nombre de cas où les réactions sanguines s'écartent des règles classiques. Labbé, Nolf et Herry ont montré « que l'on pouvait être hémophile tout en possédant un sang qui coagule aussi rapidement et même plus rapidement que le sang normal ». D'autre part, Labbé et Laignel-Lavastine ont observé des cas mixtes où coexistaient l'hémophilie (retard à la coagulation, hémorragies provoquées) et le purpura (hémorragies spontanées, irrétectibilité du caillot).

L'association peut se faire encore avec l'anémie pernicieuse ; les auteurs précédents ont vu une malade ayant à la fois les réactions anatomo-cliniques du purpura, de l'hémophilie et de la maladie de Biermer.

Nous ne pousserons pas plus loin cette discussion qui montre bien la complexité et les difficultés du diagnostic d'un grand nombre de syndromes hémorragiques.

Chez notre malade, les hémorragies étaient toujours spontanées, la coagulation du sang se faisait dans le temps normal; pour ces raisons, nous pensons qu'il s'est agi chez elle, non d'une hémophilie acquise, mais d'un purpura chronique hémorragique, compliqué secondairement d'une anémie grave, du type orthoplastique.

*
* *

Le purpura chronique ecchymotique avait été signalé par Marfan, par Apert et Rubé ; Nanu le décrivit en détail dans sa thèse. Ultérieurement beaucoup de cas furent publiés, réunis dans la thèse de Miodet ; Bensaude et Rivet décrivirent plusieurs formes cliniques de cette variété de purpuras primitifs, et apportèrent de nouvelles notions pathogéniques.

Les symptômes sont absolument identiques à ceux de la maladie de Werlhof de l'enfance ; début sans prodromes, ecchymoses de grandeur très variable, non douloureuses, apparaissant par poussées successives, avec entr'elles quelques pétéchies lenticulaires ou punctiformes ; hémorragies diverses, surtout nasales et buccales ; absence de tout autre trouble et conservation de l'état général. La seule différence réside dans la durée : au lieu de disparaître en 15 jours les ecchymoses et les hémorragies muqueuses persistent plusieurs mois, et des poussées successives se produisent.

Suivant Nanu, la cause des purpuras chroniques rési-

derait dans une auto-intoxication gastro-intestinale. Bensaude et Rivet voient un rapport entre ces formes chroniques de purpura et la tuberculose ; dans une partie des cas qu'ils ont observé, les malades étaient tuberculeux, ou le sont devenus plus tard ; pour eux, par conséquent, beaucoup de ces purpuras seraient secondaires à une infection bacillaire latente ou confirmée.

Chez notre malade, la pathogénie de l'affection reste inexpiquée ; il ne semble pas, en tous cas, que la tuberculose soit en cause, il n'en existe aucun stigmate, les antécédents bacillaires sont absolument nuls, et les examens pulmonaires répétés pendant la durée de l'affection et après la guérison, n'ont rien fait découvrir qui put faire soupçonner l'évolution de lésions tuberculeuses apicales.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

Dès son entrée à l'hôpital, la malade a été soumise à une médication hémostatique intensive. Outre le chlorure de calcium dont l'administration à la dose de 4 grammes pro die fut poursuivie pendant près de trois semaines, on pratiqua les injections sous-cutanées suivantes :

Cinq injections de sérum de cheval : 20 centimètres cubes les 22, 23, 24 novembre ; 10 centimètres cubes les 25 et 30 novembre.

Huit injections de solution de peptone stérilisée, à 5 %, de 10 centimètres cubes : les 1^{er}, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 17 décembre.

Deux injections d'hémostyl, 10 centimètres cubes : les 19 et 20 décembre.

Neuf injections de propeptone de Witte de 10 centimètres cubes : les 21, 23, 27, 29 et 31 décembre ; 3, 5, 7 et 9 janvier.

Deux injections de sérum adrénaliné : 200 centimètres cubes le 10 janvier, 300 centimètres cubes le 13.

Malgré cette thérapeutique intensive, nécessitée par la

gravité de l'état de la malade, aucune amélioration bien appréciable ne survint. Les injections de sérum de cheval n'exercèrent aucune influence notable sur les hémorragies qui persistèrent, aussi abondantes. Les injections sous-cutanées de peptones de Witte semblèrent au premier abord exercer une action, mais l'amélioration fut de courte durée, et bientôt les hémorragies vaginales et nasales réapparurent; de plus, ces injections étaient assez mal supportées, assez douloureuses et occasionnaient des poussées fébriles; elles furent abandonnées.

Après cinquante jours de traitement, l'anémie était extrême (800.000 globules rouges par millimètre cube), les souffles cardiaques et veineux très intenses; la faiblesse de la malade était très prononcée, son état paraissait désespéré et sa famille demandait à l'emmener mourir chez elle.

C'est alors que l'on eut recours à la sérothérapie familiale qui amena une véritable résurrection.

Technique. — La malade ayant perdu ses parents, et étant veuve de guerre, nous nous adressâmes à sa sœur, personne vigoureuse, n'ayant jamais eu aucune maladie, et qui consentit sans difficultés, à se laisser prendre du sang.

Le sang fut recueilli par ponction veineuse, dans un récipient stérilisé (tube à essai). On le mit ensuite à la glacière pendant 24 heures. La coagulation s'était alors produite, et l'exsudation du sérum était un fait accompli. Par aspiration, on préleva aseptiquement le sérum exsudé, dans une seringue, et on l'injecta directement dans les veines de la malade.

Celle-ci reçut ainsi six injections du sérum de sa sœur :

La première de 10 centimètres cubes le 19 janvier.

La deuxième de 10 centimètres cubes le 23 janvier.

La troisième de 8 centimètres cubes le 27 janvier.

La quatrième de 20 centimètres cubes le 31 janvier.

La cinquième de 14 centimètres cubes le 2 février.

La sixième de 15 centimètres cubes le 8 février.

*
* *

Résultat. — Les deux premières injections ne furent suivies d'aucun résultat appréciable. Ce fut seulement après la troisième que l'on constata une amélioration : les vomissements diminuèrent de fréquence, la malade était plus éveillée, les hémorragies s'arrêtèrent.

Après la sixième, l'amélioration ne cessa de progresser, si bien que le 20 février, les hémorragies avaient complètement cessé, la malade pouvait sans appui se tenir droite ; de 800.000, le nombre des globules rouges était déjà monté à 2.400.000, pour atteindre le 29 mars le chiffre à peu près normal de 4.200.000. A cette date, les souffles anémiques avaient disparu, la malade avait repris près de sept kilos, muqueuses et téguments s'étaient recolorés ; son état général autorisait la sortie de l'hôpital qu'elle réclamait, se jugeant complètement remise, après deux mois environ de traitement.

Il est à remarquer que les doses de sérums injecté ont été assez faibles : 77 centimètres cubes en 6 injections.

Mode d'action. — Les injections ont agi certainement

en fournissant au sang de la malade quelque chose qui lui faisait défaut, pour que la coagulation fut normale.

Suivant Nolf, trois substances, en plus des sels de chaux sont nécessaires à la formation d'un caillot : le fibrinogène, le thrombogène, et la thrombozyme, qui, par action réciproque, peuvent déterminer la formation de fibrine et de thrombine. Pourquoi, dans ces conditions, le sang reste-t-il fluide dans les vaisseaux ? Cela tiendrait à l'existence de substances anticoagulantes, dont la principale est l'antithrombine. Entre ces éléments existe un équilibre de solution facilement rompu, qui permet alors la coagulation immédiate.

L'injection de sérum a-t-elle eu pour effet un apport supplémentaire de substances nécessaires à la coagulation, insuffisantes dans le sang de notre malade, ou bien a-t-elle diminué l'action anormale des principes anticoagulants ? En face de mécanismes aussi complexes, encore mal connus, nous nous en tiendrons à ces simples hypothèses.

En outre, elles ont eu une action sur l'anémie post-hémorragique, en exaltant les fonctions hématopoïétiques de la moelle osseuse ; le sérum sanguin suffit à la néoformation de globules rouges, qui ne nécessite pas la transfusion du sang total, et permet d'autre part l'introduction de substances immunisantes précieuses, dans le sang du receveur.

Mais pourquoi la sérothérapie animale n'a-t-elle pas eu la même action ? C'est un fait que nous nous bornons à constater, sans que nous puissions en fournir une explication satisfaisante. Les substances coagulantes et excitantes de l'hématopoïèse contenues dans le sérum humain

sont certainement différentes de celles du sérum de cheval, et plus actives qu'elles.

Incidents et accidents. — Ceux-ci, théoriquement, ne doivent pas exister.

Dans la pratique de la sérothérapie ou de la transfusion humaines, une précaution importante consiste à s'assurer que le sérum du donneur n'agglutine, ni n'hémolyse les globules rouges du récepteur, et que d'autre part le sérum du récepteur n'est pas doué d'une action semblable vis-à-vis des globules du donneur ; cette éventualité peut entraîner de graves conséquences .Or, elle est évitée en prélevant le sang sur un membre de la famille ; on se met ainsi à l'abri des accidents d'hémolyse (J. Chaliér).

La malade a bien supporté les injections du sérum de sa sœur ; toutefois, une heure environ après la sixième, elle a été prise de frissons intenses, de vomissements, de céphalée, et la température s'est élevée à 39°4. Cet accident, qui a été assez impressionnant et évoquait l'idée d'un phénomène d'anaphylaxie, n'a eu qu'une durée transitoire.

On peut dire jusqu'à présent, d'une façon générale, que les incidents observés au cours de la sérothérapie familiale sont dépourvus de gravité.

CONCLUSIONS

I. — Dans certaines hémorragies dysérasiques, notamment au cours des états hémophiliques et des purpuras chroniques hémorragiques, la sérothérapie humaine donne des résultats parfois supérieurs à ceux de la sérothérapie animale.

II. — Pour éviter les accidents dûs à des phénomènes d'hémolyse ou d'agglutination de globules rouges, il est préférable de recueillir le sérum à injecter chez un membre de la famille du malade (sérothérapie familiale).

III. — Dans un cas de purpura chronique hémorragique que nous rapportons en détail, où tous les traitements étaient restés sans succès, où le sérum de cheval n'avait eu aucune action, la guérison ne survint qu'après injections répétées du sérum de la sœur de la malade.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

PIC.

Vu :

LE DOYEN,

HUGOUNENQ.

Fu et permis d'imprimer :

LYON, le 29 juillet 1920.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BENSAUDE et RIVET. — *Les formes chroniques du purpura hémorragique ; rapports avec la tuberculose.* (Archives générales de Médecine, 1905).
- — *Purpura hémorragique et tuberculose.* (Presse Médicale, 25 juillet 1906).
- CARNOT P. — *Thérapeutique des syndrômes hémorragiques.* (Rapport au Congrès de Médecine, Paris 1912).
- — *Les Médications hématiques.* (Gilbert et Carnot. Bibliothèque de thérapeutique).
- CARRIÈRE. — *L'hémophilie.* (Rapport au Congrès de Médecine, Paris, octobre 1907).
- CHALIER J. — *Traitement de l'hémophilie congénitale par la sérothérapie maternelle.* (Revue de Médecine, n° 5, 1919).
- — *La transfusion sanguine et la sérothérapie humaines dans leurs applications médicales.* (Journal de Médecine de Lyon, 5 mai 1920).
- EMSHEINER. — *Injections intramusculaires de sang complet dans le traitement du Purpura Hémorragique.* (Journ. of. Amér. Med. Assoc. 1^{er} janv. 1916). (Analysé dans les Archives des Maladies du cœur, 1916, page 520).
- GUTMANN. — *L'hémophilie* (Gazette des Hôpitaux. 1912. p. 501).
- HOWARD. — *Un cas grave de purpura hémorragique traité par des injections sous-cutanées de sang pur.* (Kentucky Méd., journ., 1^{er} octobre 1914). (Analysé dans les Archives des Maladies du cœur. Vaquez, 1915, page 502).
- JOHN. — *Résultats thérapeutiques dans les hémorragies, les diathèses hémorragiques et l'anémie pernicieuse des injections de sérum ou de sang défibriné de sujets normaux.* (Munich Médic., Woche, 23 janvier 1912, page 186). (Archives des Maladies du cœur, 1913, page 555).
- LECLERC et J. CHALIER. — *Hémophilie familiale. Essai d'autosérothérapie.* (Lyon Médical, 13 oct. 1912).

- LABBÉ M. — *L'hémophilie*. (Rapport au Congrès de Médecine, Paris, octobre 1907).
- — *L'hémophilie*. (Revue de Médecine, 1908, n° 2).
- LESPINASSE. — *Traitement des hémorragies des nouveaux-nés par la transfusion directe du sang*. (Journ. off. Améric., Méd. Assoc., 13 juin 1913). (Archives des Maladies du cœur, 1915, page 502).
- NANU. — *Le purpura hémorragique à grandes ecchymoses*. (Thèse de Paris, 1900).
- NOLF. — *Physiopathologie de la coagulation du sang*. (Rapport au Congrès de Médecine, Paris, 1912).
- NOLF et HERRY. — *L'hémophilie*. (Revue de Médecine, 1910, nos 1 et 2).
- PETERSON. — *Résultats de la transfusion du sang dans les anémies graves post-hémorragiques et dans les maladies hémorragiques*. (Journ. off. Améric. Méd. assoc., 22-4-16). (Archives des Maladies du cœur, page 465, 1916).
- PRUVOST. — *L'hématologie des maladies du sang*. (Journ. de Médecine et de chirurgie pratiques, janvier 1920).
- RIBIERRE. — *Maladies du sang...* (Gilbert et Fournier, Pathologie interne).
- ROUBIER Ch. — *Les Médications coagulantes*. (Progrès Médical, 1913, p. 1.135-1.171).
- ROUBIER Ch. et BÉRARD A. — *Classification et pathogénie des purpuras*. (Gazette des hôpitaux, 1907, p. 1.635-1.671).
- WELCH. — *Le sérum humain normal comme moyen de traitement de l'hémophilie du nouveau-né*. (Clinique Prat., janvier 1911). (Analysé dans les Archives des Maladies du cœur, Vaquez, 1912, page 76).
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — La sérothérapie et l'opothérapie hématique dans le traitement des grands syndromes hémorragiques	7
CHAPITRE II. — Observation	17
CHAPITRE III. — Réflexions cliniques.....	23
CHAPITRE IV. — Traitement	29
CONCLUSIONS	35
BIBLIOGRAPHIE	37
